

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1899

THÈSE

N°

616

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le vendredi 21 juillet 1899, à 9 heures

Par B. DEMBINSKI

Né à Siedlce (Pologne) le 14 décembre 1867

RECHERCHES

SUR

LE RÔLE DES LEUCOCYTES

Dans la tuberculose expérimentale sous-cutanée

Travail du laboratoire de M. le professeur Grancher

Président : M. GRANCHER, professeur

Juges : { MM. CHANTEMESSE, professeur.

MARFAN et LAUNOIS, agrégés.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les différentes parties de l'enseignement médical.

PARIS

JOUBE ET BOYER

IMPRIMEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, rue Racine, 15

1899

616

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1899

THÈSE

N —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le vendredi 21 juillet 1899, à 9 heures

Par B. DEMBINSKI

Né à Siedlce (Pologne) le 14 décembre 1867

RECHERCHES

SUR

LE RÔLE DES LEUCOCYTES

Dans la tuberculose expérimentale sous-cutanée

Travail du laboratoire de M. le professeur Grancher

Président : M. GRANCHER, professeur

*Juges : { MM. CHANTEMESSE, professeur.
MARFAN et LAUNOIS, agrégés*



PARIS

JOUVE ET BOYER

IMPRIMEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, rue Racine, 15

1899

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie.	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale.	DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.	HUTINEL.
Anatomie pathologique.	LANNELONGUE
Histologie.	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Matière médicale et pharmacologie.	TERRIER.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale.	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.	N.....
	CHANTEMESSE
Clinique médicale.	POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
	DIEULAFOY.
	GRANCHER.
Maladie des enfants.	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.	BERGER.
Clinique chirurgicale.	DUPLAY.
	LE DENTU.
	TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.	PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires.	GUYON.
Clinique d'accouchements.	BUDIN.
	PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	DESGREZ	LEJARS	THIROLOIX
ACHARD.	DUPRE	LEPAGE	THOINOT
ALBARRAN.	FAURE	MARFAN	VAQUEZ
ANDRE	GAUCHER	MAUCLAIRE	VARNIER
BONNAIRE	GILLES DE LA	MENETRIER	WALLICH
BROCA (Aug.)	TOURETTE	MERY	WALTHER
BROCA (André).	HARTMANN	ROGER	WIDAL
CHARRIN	LANGLOIS	SEBILEAU	WURTZ
CHASSEVANT	LAUNOIS	TEISSIER	
DELBET	LEGUEU	THIERY	

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Nous sommes heureux d'exprimer ici notre profonde reconnaissance à M. le professeur Grancher pour la large hospitalité qu'il a bien voulu nous offrir dans son laboratoire, à M. Metchnikoff, à l'Institut Pasteur, pour l'intérêt qu'il nous a témoigné, et à M. le Docteur Ledoux-Lebard pour la bonté avec laquelle il a guidé nos premiers pas dans la voie des recherches bactériologiques.

Nous remercions très respectueusement M. les Docteurs Veillon, Auclair, Guillemot et Hallé pour les conseils éclairés qu'ils ne nous ont jamais refusés.

A MON VÉNÉRÉ MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GRANCHER

Membre de l'Académie de Médecine.

RECHERCHES

SUR

LE RÔLE DES LEUCOCYTES

Dans la tuberculose expérimentale sous-cutanée

HISTORIQUE

Le rôle des leucocytes dans la tuberculose n'est pas complètement élucidé. Il existe une série de travaux importants sur cette question, mais les résultats auxquels arrivent les auteurs ne sont pas concordants. Tandis que les uns pensent que ce sont les leucocytes qui englobent des bacilles tuberculeux introduits dans l'organisme, d'autres attribuent ce rôle aux cellules fixes de l'organisme.

En 1884, R. Koch (1) en injectant une culture tuberculeuse soit dans le sang, soit dans le péritoine a constaté que les bacilles de la tuberculose sont pris immédiatement par les globules blancs du sang.

L'année suivante, en 1885, Baumgarten (2) publia un travail important sur la tuberculose expérimentale de l'iris et de la cornée, où il arrive aux conclusions différentes de celles de R. Koch.

Dans les premiers jours qui suivent l'inoculation des bacilles dans la chambre antérieure de l'œil chez le lapin, le fragment de tissu tuberculeux introduit, reste enkysté. Les bacilles pullulent ensuite. Au cinquième jour, ils apparaissent dans l'iris, où ils provoquent de rares figures de division dans les éléments fixes. Au septième et huitième et surtout au neuvième jour, ils produisent une division très active dans les cellules endothéliales des vaisseaux et les cellules épithéliales de deux faces de l'iris.

Les jeunes cellules qui se forment ainsi deviennent des cellules épithélioïdes, à gros noyau clair, ovulaire vésiculeux, analogue à celui des cellules fixes dont elles dérivent.

C'est alors seulement que, d'après cet auteur, apparaissent les leucocytes polynucléaires ou mononucléaires qui jamais ne présentent de figures de karyokinèse.

En 1888, la question est reprise par Metchnikoff (3). Lorsqu'on injecte la culture tuberculeuse pure sous la peau dans la chambre antérieure de l'œil ou directement dans le sang du spermophile, les bacilles sont immédiatement englobés par de nombreux microphages c'est-à-dire par les leucocytes polynucléaires. Plus ou moins tard apparaissent les macrophages sous forme des grands leucocytes avec le noyau pâle et le protoplasme facilement colorable. Ces grands leucocy-

tes mononucléaires englobent à leur tour des bacilles et même des leucocytes polynucléaires avec leurs bacilles.

En 1892, Kostenitch et Wolkow (4) ont publié leur travail sur le développement du tubercule expérimental. Ils ont étudié la tuberculose oculaire. En injectant la culture tuberculeuse dans la cornée, ils ont constaté au bout de 3 heures l'afflux de nombreux leucocytes polynucléaires autour des bacilles injectés, ce qu'ils appellent la phase de leucocytose polynucléaire primitive.

Les jours suivants, l'accumulation des leucocytes polynucléaires augmente de plus en plus, formant des foyers autour des bacilles. Ceux-ci n'affectent avec les leucocytes polynucléaires que des rapports de voisinage. On ne parvient pas à saisir ces leucocytes englobant les bacilles, encore moins les digérant ou les transportant à distance.

Ainsi accumulés les leucocytes subissent rapidement la destruction regressive; leurs contours deviennent indistincts, les noyaux prennent des formes irrégulières présentant des vacuoles et finalement surviennent les phénomènes de chromatolyse; la chromatine se divise en grains séparés se colorant mal.

Dans cet état des débris des leucocytes polynucléaires sont souvent englobés par les éléments des tissus.

La durée de la phase polynucléaire varie selon les tissus. Dans le rein elle atteint son maximum en 1 à 3 jours; elle se maintient beaucoup plus longtemps

dans la cornée et dans le corps vitré. Au bout de 6-9 jours apparaît la leucocytose mononucléaire.

Elle persiste pendant toutes les périodes ultérieures de l'existence du tubercule. Enfin il survient encore une phase de leucocytose polynucléaire secondaire, moins active et moins abondante que celle de la période initiale.

On voit que les résultats auxquels sont arrivés MM. Kostenitch et Wolkow ne concordent pas avec ceux de M. Metchnikoff.

Tandis que ce dernier a observé très facilement l'englobement des bacilles par les leucocytes polynucléaires et mononucléaires, M.M. Kostenitch et Wolkow n'ont pas pu parvenir à voir les leucocytes englobant des bacilles ; ils n'ont observé que le rapport de voisinage entre les leucocytes et les bacilles.

En 1893 et 1894 Borrel (5) a étudié la tuberculose du poumon et du rein.

Voici ce qu'il dit de la leucocytose dans le sang du lapin : Les bacilles introduits dans la circulation sont sont immédiatement appréhendés par les leucocytes polynucléaires. Chez les animaux sacrifiés de 10 minutes à 14 heures après l'inoculation on trouve les mêmes aspects ; au bout d'un jour la leucocytose est moins générale. Vers le troisième jour les leucocytes commencent à subir un processus de dégénération ; le noyau devient trouble, il se fragmente en gouttelettes chromatiques et vers le cinquième jour les leucocytes polynucléaires ont complètement disparu ; leur rôle est alors terminé. Dès la fin du deuxième jour, pendant la

désintégration des leucocytes polynucléaires, on constate l'arrivée de nouveaux éléments dont le rôle sera plus durable : les grands leucocytes mononucléaires (grandes cellules à noyau unique, vésiculeux, gros, peu chromatique, à protoplasma abondant présentant des expansions nombreuses).

Tout récemment Broden (6) a publié ses recherches sur l'histogénèse du tubercule où il dit que chez es animaux inoculés avec des bacilles de la tuberculose dans le péritoine, il se produit un exsudat qui renferme d'abord exclusivement des globules blancs, appartenant à la variété à noyau polymorphe et doués de mouvements amiboïdes actifs.

A partir du deuxième jour en moyenne, pour la dose faible, du troisième, quatrième jour pour la dose forte on ne trouve plus de bacilles libres.

Ils sont pour la plus grande part englobés dans les leucocytes, pour la part la plus petite dans les éléments immobiles.

Enfin quelques jours plus tard, les leucocytes renfermant des bacilles disparaissent également et l'on ne trouve plus de bacilles que dans les éléments immobiles.

Ce court résumé suffit à montrer que le rôle des leucocytes dans la tuberculose est loin d'être élucidé. Notre travail est une contribution à cette étude. Nous avons observé d'abord la réaction leucocytaire à l'égard du bacille tuberculeux sous la peau du cobaye sain. Nous avons comparé ensuite la leucocytose du cobaye sain avec celle qui se produit, lorsqu'on injecte une nou-

velle dose de culture tuberculeuse sous la peau du cobaye tuberculisé depuis quelques semaines.

De l'autre côté nous avons étudié la leucocytose sous la peau chez le pigeon et comparé la réaction leucocytaire à l'égard du bacille humain et aviaire.

Nous ne nous occupons pas de la question si controversée de l'histogénèse du tubercule.

TECHNIQUE.

La culture du bacille aviaire provenant du pigeon et celle du bacille humain provenant du lapin nous ont été obligeamment fournies par MM. les docteurs Le-doux-Lebard et Auclair.

Nous avons réensemencé la première dans le bouillon et la seconde sur la pomme de terre glycinée et nous les avons injectées trois semaines après. Pour l'injection de la culture aviaire on la délayait dans 2 fois son volume de bouillon stérile ; quant à la culture du bacille humain, on en prélevait une parcelle qui servait à faire une émulsion dans du bouillon stérile. L'injection était faite dans la région abdominale chez le cobaye et sternale chez le pigeon après désinfection de la peau.

Tout d'abord nous avons étudié la leucocytose par prises de quelques gouttes d'exsudat dans différents intervalles de temps après l'injection.

Il n'est pas possible d'étudier l'évolution de la leucocytose sur un seul animal, car en prenant plusieurs fois de l'exsudat au même animal, on s'expose à le contaminer par d'autres microbes et à troubler l'évolution normale de la leucocytose.

Nous inoculions la culture de la tuberculose à une série de cobayes ou de pigeons et nous n'avons fait qu'une prise de l'exsudat à chaque animal, mais au bout de différents intervalles de temps. En procédant ainsi, nous obtenions une série de préparations qui présentent l'évolution de la leucocytose.

Pour contrôler les premiers résultats, nous répétions cette expérience sur une nouvelle série d'animaux dont l'exsudat était recueilli et examiné après les mêmes intervalles.

Les préparations étaient fixées par le mélange d'alcool et d'éther, colorées par la fuchsine, traitées par l'acide sulfurique à 20 0/0 et l'alcool, et colorées enfin au bleu de méthylène.

Dans cette étude, l'examen des gouttes d'exsudat quoique très instructif, est insuffisant. Nous avons fait, à différents intervalles de temps après l'inoculation, l'examen du tissu inoculé par la méthode de coupes. Un fragment de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané était plongé pendant deux heures dans le mélange suivant :

Eau bouillante. 100 grammes.

Bi-chlorure de mercure. . . 7,5 —

Acide acétique pur 5 —

Puis dans l'alcool à 90° pendant 24 heures, dans l'alcool absolu pendant 4 heures, dans l'huile de cèdre pendant 24 heures et enfin dans la paraffine fondant à 50° et renouvelée au bout de 3 heures.

Les coupes étaient colorées comme les lamelles d'exsudat, à la fuchsine et au bleu de méthylène.

RECHERCHES SUR LA PHAGOCYTOSE CHEZ LE COBAYE SAIN A L'ÉGARD DU BACILLE TUBERCULEUX

EXPÉRIENCE N° 1. — *Examen microscopique de l'exsudat.*

Nous avons inoculé sous la peau 1 c.c. de culture du bacille humain à une série de quarante cobayes.

Pendant les premiers huit jours, il n'y a pas eu de réaction macroscopique. Ce n'est que plus tard, huit, dix jours, après qu'on vit apparaître, au lieu d'injection, un petit abcès, qui grossit peu à peu et au bout de trois semaines s'ulcère.

Cobaye n° 1. — 1/2 heure après l'inoculation on constate quelques leucocytes polynucléaires et beaucoup de bacilles libres.

Cobaye n° 2. — Une demi-heure après l'inoculation on voit des leucocytes polynucléaires et quelques lymphocytes. Les bacilles sont libres.

Cobaye n° 3. — 2 heures après l'inoculation.

Beaucoup de leucocytes polynucléaires et quelques mononucléaires. La plupart des bacilles sont libres, cependant quelques bacilles sont déjà englobés par les polynucléaires.

Cobaye n° 4. — 2 heures après l'inoculation.

Beaucoup de leucocytes polynucléaires et quelques lymphocytes. Les bacilles sont libres.

Cobaye n° 5. — 5 heures après l'inoculation.

Une grande quantité de leucocytes polynucléaires et quelques grands mononucléaires. On ne trouve que peu de bacilles, ils sont libres.

Cobaye n° 6. — 5 heures après l'inoculation.

Beaucoup de leucocytes polynucléaires et quelques mononucléaires. La plupart des bacilles sont libres, mais il y a quelques bacilles englobés par les polynucléaires.

Cobaye n° 7. — 7 heures après l'inoculation.

Une grande quantité de leucocytes polynucléaires, quelques leucocytes mononucléaires et quelques lymphocytes. Beaucoup de bacilles libres.

Cobaye n° 8. — 7 heures après l'inoculation.

Des polynucléaires, une assez grande quantité de lymphocytes et quelques grands mononucléaires. La plupart des bacilles sont libres, mais quelques bacilles sont englobés.

Cobaye n° 9. — 24 heures après l'inoculation.

Beaucoup de leucocytes polynucléaires, peu de leucocytes mononucléaires. Presque tous les bacilles sont englobés par les polynucléaires. Il n'y a que très peu de bacilles libres.

Cobaye n° 10. — 24 heures après l'inoculation.

Leucocytose polynucléaire abondante, quelques lymphocytes et quelques grands mononucléaires. Les bacilles sont englobés par les polynucléaires.

Cobaye n° 11. — 3 jours après l'inoculation.

Leucocytose mononucléaire très riche.

Leucocytose polynucléaire plus faible.

Presque tous les bacilles sont englobés par les mononucléaires, quelques polynucléaires englobent aussi des bacilles, mais en général la phagocytose polynucléaire est faible.

Cobaye n° 12. — 3 jours après l'inoculation.

Leucocytose mono-et polynucléaire.

Les bacilles sont englobés par les mononucléaires. On voit des bacilles libres.

Cobaye n° 13. — Quatrième jour après l'inoculation.

Leucocytose mononucléaire abondante. Peu de polynucléaires. Phagocytose mononucléaire très belle. On voit quelques mononucléaires englobant des bacilles et des polynucléaires.

Cobaye n° 14. — Quatrième jour.

Beaucoup de mononucléaires englobant des bacilles.

Quelques mononucléaires englobent des polynucléaires.

On remarque des bacilles libres.

Cobaye n° 15. — Cinquième jour.

Surtout des mononucléaires, peu de polynucléaires. Les bacilles sont englobés par les mononucléaires.

Cobaye n° 16. — Cinquième jour.

Beaucoup de mononucléaires, peu de polynucléaires.

Presque tous les bacilles sont englobés par les mononucléaires. On voit beaucoup de mononucléaires englobant les polynucléaires.

Cobaye n° 17. — Sixième jour.

Surtout des mononucléaires, peu de polynucléaires.

Les bacilles sont englobés par les mononucléaires.

Cobaye n° 18. — Sixième jour.

Beaucoup de grands mononucléaires. Peu de polynucléaires. Phagocytose mononucléaire.

Cobaye n° 19. — Septième jour.

On ne voit que des mononucléaires. Quelques mononucléaires englobent des polynucléaires. Les bacilles sont englobés par les mononucléaires.

Cobaye n° 20. — Septième jour.

Les mononucléaires englobent des bacilles.

Peu de polynucléaires. Peu de bacilles libres.

Cobaye n° 21. — Huitième jour.

Surtout des mononucléaires.

Peu de polynucléaires.

Les bacilles sont englobés par les mononucléaires.

Cobaye n° 22. — Huitième jour.

Beaucoup de leucocytes mononucléaires, dont les noyaux se colorent mal. On voit des grains de chromatine libres.

Les bacilles sont englobés par les mononucléaires. Peu de polynucléaires.

Cobaye n° 23. — Neuvième jour.

Leucocytose mononucléaire abondante. Peu de polynucléaires. Les bacilles sont englobés par les mononucléaires, mais il y a des bacilles libres.

Cobaye n° 24. — Neuvième jour.

Les nombreux mononucléaires englobent des bacilles.

Peu de polynucléaires.

Cobaye n° 25. — Dixième jour.

Leucocytose mononucléaire. Bacilles englobés par les mononucléaires.

Cobaye n° 26. — Dixième jour.

Leucocytose mononucléaire.

Bacilles englobés ou libres.

Cobaye n° 27. — Onzième jour.

Surtout des mononucléaires.

Peu de polynucléaires. Les bacilles sont englobés par les mononucléaires.

Cobaye n° 28. — Douzième jour.

Leucocytose mononucléaire et polynucléaire. Les bacilles sont englobés par les mono-et polynucléaires. Il y a des leucocytes dégénérés en gouttelettes chromatiques.

Cobaye n° 29. — Douzième jour.

Les mononucléaires et les polynucléaires englobent les bacilles. Quelques bacilles libres.

Cobaye n° 30. — Treizième jour.

Leucocytose mono-et polynucléaire. Les bacilles sont englobés par les mononucléaires et polynucléaires.

Cobaye n° 31. — Treizième jour.

Beaucoup de leucocytes mononucléaires et quelques polynucléaires. Très peu de bacilles libres.

Cobaye n° 32. — Quinzième jour.

Surtout des mononucléaires, peu de polynucléaires. Les bacilles sont englobés par les mononucléaires et les polynucléaires.

Il y a quelques bacilles libres.

Cobaye n° 33. — Quinzième jour.

Beaucoup de mononucléaires et quelques polynucléaires. Les bacilles sont englobés par les mononucléaires et les polynucléaires.

Cobaye n° 34. — Dix-septième jour.

Leucocytose mononucléaire abondante. Peu de polynucléaires.

Bacilles englobés par les mononucléaires.

Cobaye n° 35. — Dix-septième jour.

Leucocytes mononucléaires et quelques polynucléaires.

Cobaye n° 36. — Dix-neuvième jour.

Leucocytose mononucléaire abondante. Les polynucléaires sont peu nombreux.

Les mononucléaires englobent des bacilles.

Cobaye n° 37. — Dix-neuvième jour.

Les leucocytes mononucléaires englobent des bacilles. Peu de polynucléaires.

Cobaye n° 38. — Vingt-et-unième jour.

Beaucoup de mononucléaires dégénérés. On voit des grains

chromatiques libres. Les bacilles sont libres ou englobés.

Cobaye n° 39. — Vingt-quatrième jour.

Leucocytes mono-et polynucléaires dégénérés. Les bacilles sont englobés par les poly-et mononucléaires.

Cobaye n° 40. — Vingt-quatrième jour.

Leucocytes déformés. Beaucoup de bacilles englobés ou libres.

EXPÉRIENCE n° 2. — *Examen microscopique des coupes.*

Pour contrôler les résultats fournis par l'étude de l'exsudat, nous avons examiné les coupes des tissus inoculés, dont on fait l'ablation après des intervalles de temps croissants.

Cobaye n° 1. — 2 heures après l'inoculation.

La leucocytose polynucléaire est abondante. Presque tous les bacilles sont libres.

Il n'y a pas de mononucléaires.

Cobaye n° 2. — 5 heures après l'inoculation.

De nombreux leucocytes polynucléaires. Beaucoup de bacilles libres, quelques bacilles englobés.

Cobaye n° 3. — 24 heures.

Les leucocytes polynucléaires englobent des bacilles. Quelques mononucléaires.

Résumé des expériences n° 1 et n° 2.

Avant d'analyser les résultats fournis par l'examen microscopique de l'exsudat et des coupes, remarquons d'abord que lorsqu'on fait l'examen de la coupe du

tissu sain, on ne voit que de très rares cellules du tissu conjonctif, dont la forme est fusiforme ou étoilée ou quelques rares leucocytes polynucléaires.

Une demi-heure après l'inoculation à l'examen microscopique de l'exsudat ou de la coupe, on observe beaucoup de bacilles libres et quelques leucocytes polynucléaires, qui n'englobent pas de bacilles.

De 2 heures jusqu'à 7 heures, on constate la leucocytose polynucléaire abondante. La plupart des bacilles sont libres, cependant quelques bacilles sont déjà englobés par les polynucléaires. (Planche I, fig. 1). On remarque de temps en temps de petits leucocytes mononucléaires avec le noyau foncé et le protoplasme peu abondant. Ces leucocytes, appelés lymphocytes, n'englobent jamais de bacilles. En outre, on observe l'arrivée de quelques grands leucocytes mononucléaires, à noyau unique pâle, vésiculeux, en boudin ou en rosette, à protoplasme abondant.

Dans l'exsudat de 24 heures on trouve une grande quantité de leucocytes polynucléaires. Presque tous les bacilles sont englobés par les polynucléaires, mais on observe des bacilles libres, non englobés (Planche I, fig. 2). On voit quelques grands leucocytes mononucléaires, mais ces leucocytes n'englobent de bacilles pendant les deux premiers jours.

Le troisième jour après l'inoculation, la leucocytose mononucléaire est très riche. Presque tous les bacilles sont englobés par les mononucléaires.

Les polynucléaires sont moins nombreux.

Les jours suivants, les leucocytes mononucléaires

deviennent de plus en plus abondants. Le nombre de leucocytes polynucléaires diminue constamment.

On observe des mononucléaires englobant des bacilles et des polynucléaires. (Planche I, fig. 3).

Depuis le 8^e jour, on constate de temps en temps des leucocytes mononucléaires dégénérés, leur noyau se colore mal ou se fragmente en grains chromatiques.

Vers le 12^e jour, le nombre de leucocytes polynucléaires augmente. On voit beaucoup de polynucléaires englobant des bacilles; c'est la leucocytose polynucléaire secondaire.

Les mononucléaires sont aussi très nombreux.

Vers le 20^e jour, les leucocytes poly-et mononucléaires sont de plus en plus dégénérés.

Enfin, le 24^e jour, presque tous les leucocytes sont dégénérés. On distingue à peine leur forme. Les bacilles sont libres. (Planche I, fig. 4).

En suivant l'évolution de la leucocytose sous la peau du cobaye, nous avons vu que les leucocytes polynucléaires diminuent à partir du troisième jour jusqu'au douzième.

Quelle est la cause de cette diminution?

Beaucoup de leucocytes polynucléaires sont englobés par les mononucléaires dans lesquels ils dégénèrent.

Mais ce n'est qu'une partie des polynucléaires. Où vont les autres polynucléaires?

Pour répondre à cette question nous avons examiné les ganglions inguinaux, qui se forment au bout de

huit jours après l'injection de la culture tuberculeuse sous la peau des cobayes.

EXPÉRIENCE N° 3.

*Examen microscopique des coupes des
ganglions inguinaux.*

Après avoir inoculé sous la peau 1 cc. de culture tuberculeuse à une série de 5 cobayes, nous avons examiné des coupes des ganglions enlevés les neuvième, dixième, onzième, douzième et treizième jours après l'inoculation.

Cobaye n° 1. — Ganglion du neuvième jour.

On voit des groupes de grands mononucléaires englobant des bacilles et à la périphérie un certain nombre de polynucléaires. Quelques polynucléaires englobent des bacilles. En outre, on constate beaucoup de lymphocytes. (Planche I, fig. 5).

Cobaye n° 2. — Ganglion du dixième jour.

Quelques grands mononucléaires sont chargés de bacilles. De temps en temps on remarque un polynucléaire près d'un groupe de mononucléaires. Plusieurs lymphocytes.

Cobaye n° 3. — Ganglion du onzième jour.

Plusieurs mononucléaires englobent des bacilles. Beaucoup de polynucléaires sains ou dégénérés (fragmentés). Beaucoup de lymphocytes.

Cobaye n° 4. — Ganglion du douzième jour.

Les mononucléaires englobent des bacilles. Plusieurs lymphocytes. Pas de polynucléaires.

Cobaye n° 4. — Ganglion du treizième jour.

Plusieurs mononucléaires chargés de bacilles. Lymphocytes très nombreux.

Quelques polynucléaires.

On voit d'après cet examen que les polynucléaires émigrent du tissu cellulaire sous-cutané vers les ganglions et y apportent des bacilles. Ensuite les polynucléaires dégénèrent en mettant en liberté des bacilles qui sont englobés par les mononucléaires.

En résumé, les bacilles tuberculeux introduits sous la peau du cobaye sain sont englobés d'abord par les polynucléaires. (La leucocytose polynucléaire primitive).

A partir du troisième jour, le nombre de leucocytes polynucléaires diminue. Une partie de polynucléaires est englobée par les mononucléaires, l'autre se rend aux ganglions, en y transportant des bacilles.

Vers le douzième jour, le nombre de polynucléaires augmente de nouveau (La leucocytose polynucléaire secondaire).

Dès le troisième jour apparaissent les grands leucocytes mononucléaires qui à leur tour englobent des bacilles et des leucocytes polynucléaires. De temps en temps on rencontre des lymphocytes qui n'englobent jamais de bacilles.

Enfin, vers le vingtième jour les polynucléaires et les mononucléaires dégénèrent en se fragmentant en grains chromatiques.

RECHERCHES SUR LA PHAGOCYTOSE A L'ÉGARD DU BACILLE TUBERCULEUX CHEZ LE COBAYE TUBERCULISÉ.

EXPÉRIENCE N° 4.

Nous avons inoculé une série de 14 cobayes sous la peau avec 1 cc. de culture tuberculeuse. 21 jours après, nous les avons réinoculés sous la peau avec 1 cc. de la même culture et nous avons fait l'examen de l'exsudat dans les mêmes intervalles de temps que chez le cobaye sain.

Cobaye n° 1. — Une demi-heure après la réinoculation.

On observe plusieurs leucocytes polynucléaires et mononucléaires englobant des bacilles. Plusieurs lymphocytes.

Cobaye n° 2. — 1/2 heure.

Plusieurs poly-et mononucléaires englobant des bacilles.

Cobaye n° 3. — 2 heures.

La leucocytose polynucléaire est abondante. La phagocytose polynucléaire est manifeste. Les leucocytes mononucléaires englobent des bacilles.

Cobaye n° 4. — 2 heures.

Beaucoup de lymphocytes et de polynucléaires. La phagocytose est manifeste, mais il y a beaucoup de bacilles libres.

Cobaye n° 5. — 5 heures.

La leucocytose poly-et mononucléaire est abondante. Les

bacilles sont englobés par les mononucléaires et par les polynucléaires.

Cobaye n° 6. — 5 heures.

Plusieurs mono-et polynucléaires englobant des bacilles.

Cobaye n° 7. — 7 heures.

Les mono-et les polynucléaires. Plusieurs lymphocytes. Bacilles englobés ou libres.

Cobaye n° 8. — 7 heures.

La leucocytose mono-et polynucléaire est bondante. La phagocytose est manifeste.

Cobaye n° 9. — 24 heures.

Plusieurs leucocytes mononucléaires et polynucléaires. Les mononucléaires englobent des bacilles et des leucocytes polynucléaires avec leur bacilles.

Cobaye n° 10. — 24 heures. Beaucoup de polynucléaires et de mononucléaires englobant des bacilles.

Cobaye n° 11. — Troisième jour. Beaucoup de grands mononucléaires. Peu de polynucléaires. La phagocytose mononucléaire est très belle. Pas de phagocytose polynucléaire.

Cobaye n° 12. — Troisième jour. La leucocyte mononucléaire est très abondante. Peu de polynucléaires. Les mononucléaires englobent des bacilles et des leucocytes polynucléaires.

Cobaye n° 13. — Quatrième jour. Leucocytes mono-et polynucléaires. Bacilles englobés et libres.

Cobaye n° 14. — Quatrième jour. Beaucoup de grands mononucléaires, englobant des bacilles, peu de polynucléaires.

Nous nous sommes contenté de l'examen de l'exsudat pendant quatre jours, car la plupart de nos cobayes réinoculés sont morts de un à cinq jours après la réinoculation.

EXPÉRIENCE N° 5. — *Examen microscopique des coupes.*

Après avoir inoculé deux cobayes avec 1 c.c. de culture tuberculeuse, nous les avons reinoculés avec la même dose trois semaines après et nous avons examiné les coupes du tissu, enlevé deux heures et vingt-quatre heures après la réinoculation.

Cobaye n° 1. — Coupe de deux heures. On observe beaucoup de grands leucocytes mononucléaires englobant des bacilles moins de polynucléaires. Les polynucléaires n'englobent pas de bacilles.

Cobaye n° 2. — Coupe de 24 heures. Plusieurs leucocytes mono-et polynucléaires englobant des bacilles.

EXPÉRIENCE N° 6. — *Examen de l'exsudat des cobayes tuberculisés inoculés avec les bacilles morts.*

On sait quelle action foudroyante exercent les bacilles tuberculeux morts sur les cobayes tuberculisés. Les cobayes tuberculisés inoculés avec une certaine quantité de bacilles tuberculeux morts, meurent quelquefois dans deux, cinq, vingt-quatre heures, suivant la dose inoculée.

Nous avons cherché quelle est dans ce cas la réaction leucocytaire.

Après avoir inoculé 1 cc. de bacilles tuberculeux morts sous la peau de 10 cobayes tuberculisés depuis

trois semaines, nous avons examiné l'exsudat au bout de différents intervalles de temps.

Cobaye n° 1. — Une demi-heure après la réinoculation.

On observe plusieurs mononucléaires, polynucléaires et lymphocytes. La phagocytose mono-et polynucléaire est manifeste.

Cobaye n° 2. — Une demi-heure.

Beaucoup de mono-et de polynucléaires. Les bacilles sont englobés par les poly-et par les mononucléaires.

Cobaye n° 3. — Deux heures.

La leucocytose poly-et mononucléaire est abondante. La phagocytose est belle.

Cobaye n° 4. — Deux heures.

Plusieurs leucocytes polynucléaires, moins de mononucléaires.

Les mono-et les polynucléaires englobent des bacilles.

Cobaye n° 5. — Cinq heures.

Beaucoup de mononucléaires, moins de polynucléaires. Plusieurs lymphocytes. Les bacilles sont englobés par les poly-et les mononucléaires.

Cobaye n° 6. — Cinq heures.

La leucocytose poly-et mononucléaire est abondante. La phagocytose est belle.

Cobaye n° 7. — Sept heures.

Les leucocytes poly-et mononucléaires englobent des bacilles.

Cobaye n° 8. — Sept heures.

Beaucoup de mononucléaires, moins de polynucléaires. Les bacilles sont englobés par les poly-et mononucléaires.

Cobaye n° 9. — 24 heures.

Leucocytes mononucléaires et poynucléaires. Les mono-

nucléaires englobent des bacilles et des leucocytes polynucléaires.

Cobaye n° 10. — Vingt-quatre heures.

Plusieurs leucocytes poly-et mononucléaires englobant des bacilles.

Résumé des expériences Nos 4, 5 et 6.

Une demi-heure après l'inoculation sous la peau du cobaye tuberculeux d'une dilution de culture tuberculeuse vivante ou morte on observe, au point d'inoculation, des leucocytes polynucléaires et mononucléaires. Les bacilles sont englobés par les poly-et par les mononucléaires.

Au bout de 2, 5 et 7 heures la réaction devient de plus en plus puissante. (Planche I fig. 6). 24 heures après on remarque déjà des mononucléaires englobant des bacilles et des leucocytes polynucléaires. (Planche I. fig. 6).

Ces expériences montrent combien la réaction leucocytaire est différente, suivant qu'on inocule avec la culture tuberculeuse le cobaye sain ou le cobaye tuberculisé.

Lorsqu'on inocule le cobaye sain on peut distinguer nettement deux stades dans l'évolution de la leucocytose, d'abord apparaissent les polynucléaires, puis les mononucléaires. De plus la phagocytose est faible pendant les premières 24 heures. Elle ne devient puissante qu'au bout de ce temps.

Les polynucléaires ne sont pas englobés par les mononucléaires qu'au 4^e ou 5^e jour.

Au contraire, chez le cobaye tuberculeux, la leucocytose est mixte d'emblée : les mononucléaires et les polynucléaires apparaissent simultanément, il n'y a pas de stades distincts. En outre, la phagocytose est beaucoup plus prompte et plus énergique. Elle est déjà manifeste au bout d'une demi-heure après la réinoculation.

La phagocytose devient de plus en plus puissante et au bout de 24 heures on constate déjà des polynucléaires englobés par les mononucléaires.

Notre étude sur la phagocytose sous la peau du cobaye sain et du cobaye tuberculeux est une contribution à l'étude du « phénomène du Koch ».

Koch (7) a constaté la différence d'action qu'exerce l'inoculation sous-cutanée d'une culture tuberculeuse chez le cobaye, selon que l'animal est sain ou déjà tuberculeux. Chez le cobaye sain, cette inoculation détermine la formation de l'ulcère tuberculeux typique qui persiste jusqu'à la mort de l'animal.

A la suite de cette même inoculation pratiquée sur un cobaye déjà tuberculeux, les choses se passent différemment. Dès le 2^me jour, on voit la peau au point d'injection et sur une étendue d'environ un centimètre s'indurer et prendre une coloration foncée.

Bientôt se forme une véritable plaque de nécrose qui s'élimine, laissant une ulcération plane, laquelle se cicatrise habituellement très vite et guérit définitivement sans infection des ganglions lymphatiques. Cette action

si remarquable est obtenue non seulement avec les bacilles vivants, mais aussi avec les bacilles tués par la chaleur ou par tout autre moyen.

Les cultures mortes de tuberculose finement délayées dans l'eau et injectées en quantités notables sous la peau des cobayes sains, ne déterminent qu'un abcès local. « Cette même injection, à dose beaucoup plus faible entraîne au contraire la mort des cobayes tuberculeux, au bout de six à quarante huit heures, selon la dose employée. Si la dose, injectée est trop petite pour causer la mort de l'animal, elle provoque une nécrose étendue de la peau, au point d'injection ».

Voici comment Koch explique ce phénomène. Les bacilles de la tuberculose produisent en se développant dans le corps vivant aussi bien que dans les cultures artificielles des substances nuisibles pour les cellules, et en particulier une matière qui provoque dans leur protoplasma la lésion spéciale décrite par Weigert sous le nom de nécrose de coagulation. Les tissus ainsi nécrosés constituent un mauvais milieu nutritif pour les bacilles de la tuberculose, ainsi que le prouve la pauvreté en bacilles qui caractérise les foyers nécrosés du foie et de la rate chez les cobayes tuberculeux. L'action nécrosante du bacille apporte donc une entrave à sa multiplication et à sa diffusion. Si, dans le voisinage du foyer bacillaire l'on augmente artificiellement la teneur des tissus en substance nécrosante, la nécrose s'étendra à distance et ainsi les bacilles se trouveront placés dans des conditions défectueuses pour leur nutrition. Les tissus nécrosés se désagrégeront, se déta-

cheront et là où la chose sera réalisable, entraîneront avec eux, et élimineront au dehors les bacilles, qu'ils contiennent.

« Le remède (la tuberculine) contient une certaine quantité de cette substance nécrosante qui injectée à dose suffisante s'attaque même chez l'homme aux éléments histologiques, peut-être aux leucocytes et à leurs homologues.

Chez l'homme tuberculeux des doses beaucoup plus faibles suffisent pour agir sur les foyers tuberculeux ; en ces points ces doses minimales peuvent provoquer des nécroses cellulaires plus ou moins étendues ».

Koch pensait donc qu'une culture tuberculeuse vivante ou morte injectée aux cobayes déjà tuberculeux produit la nécrose cellulaire et l'élimination de tissu nécrosé.

Strauss (8) a répété ces expériences sur un certain nombre de cobayes ; les résultats obtenus ont été variables : tantôt la réinoculation déterminait le phénomène de Koch, c'est-à-dire la simple formation d'une plaque de nécrose suivie de cicatrisation et sans adénopathie appréciable ; tantôt au contraire il obtenait à l'endroit de la réinoculation un ulcère tuberculeux ou un abcès caséeux avec engorgement des ganglions correspondants.

Czaplewski et Roloff (9) vérifièrent, dans un cas la formation au point d'inoculation d'une escharre sèche avec élimination et guérison de la plaie ; mais dans

d'autres cas, ils provoquèrent ainsi un nouvel ulcère tuberculeux.

Metchnikoff (10) en étudiant ce qui se passe sous la peau des cobayes tuberculeux, depuis plus de quatre semaines, auxquels on a inoculé un peu de culture de bacilles tuberculeux, a observé que dès le début, les leucocytes qui affluent en nombre considérable vers les microbes, manifestent une grande activité en entourant des masses de bacilles et en les englobant en quantité.

Afin de savoir si les phagocytes meurent bientôt après avoir avalé des bacilles, en fournissant ainsi des masses nécrosées, Metchnikoff a injecté, 24 heures après l'inoculation des cultures, dans le foyer inflammatoire, un peu de carmin de poudre. Quelques heures plus tard il constata qu'un grand nombre de grains de carmin était déjà englobé par des leucocytes, dont beaucoup renfermaient en outre des bacilles tuberculeux. Donc la présence de ces derniers dans l'intérieur des phagocytes ne les empêche point de se mouvoir et d'avaler le carmin.

Dans nos expériences nous n'avons jamais observé à l'œil nu la nécrose au point d'injection de la culture tuberculeuse aux cobayes tuberculeux.

L'examen microscopique nous a démontré que non seulement les leucocytes ne sont pas nécrosés et désagrégés, mais au contraire, la phagocytose est beaucoup plus forte, et plus énergique.

Le cobaye tuberculeux se défend donc mieux contre la tuberculose que le cobaye sain? Oui, il se défend mieux en ce sens que les cellules du cobaye tubercu-

lisé étant plus éveillées et plus adaptées à la lutte contre le bacille de Koch, que les cellules du cobaye sain, s'emparent de bacilles plus énergiquement et plus rapidement.

Mais l'organisme du cobaye tuberculisé est si imprégné par le poison tuberculeux, qu'il est tué rapidement par la nouvelle dose du poison, malgré la défense énergique du côté des cellules.

RECHERCHES SUR LA LEUCOCYTOSE CHEZ LE PIGEON INOCULÉ AVEC LE BACILLE AVIAIRE¹ (1)

EXPÉRIENCE N° 7. — *Examen microscopique de l'exsudat.*

Nous avons inoculé sous la peau 1 cc. de culture du bacille aviaire à une série de 40 pigeons.

Pendant les premiers quinze jours nous n'avons pas observé la réaction macroscopique. Ce n'est que plus tard, trois semaines, un mois après, qu'on voit apparaître, au lieu d'injection un nodule dur et blanchâtre qui primitivement, possédait le volume d'une lentille, mais qui ultérieurement atteignait parfois le volume d'une noisette ou même plus.

Pigeon n° 1. — Une demi-heure après l'inoculation.

On observe quelques polynucléaires et beaucoup de bacilles libres.

Pigeon n° 2. — Une demi-heure après l'inoculation.

1. Cette partie de nos recherches a été publiée dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1899.

On ne voit rien que des bacilles. Pas de leucocytes.

Pigeon n° 3. — Deux heures.

Beaucoup de bacilles. Presque tous sont libres, cependant on voit ça et là des bacilles englobés par les polynucléaires.

Pigeon n° 4. — Deux heures.

Beaucoup de bacilles libres. Phagocytose polynucléaire faible. Peu de leucocytes mononucléaires.

Pigeon n° 5. — Cinq heures.

Quelques polynucléaires englobent les bacilles. Beaucoup de bacilles libres.

Pigeon n° 6. — Cinq heures.

Peu de polynucléaires. Beaucoup de bacilles libres.

Pigeon n° 7. — Sept heures.

Quelques polynucléaires englobant des bacilles. Plusieurs groupes des bacilles libres.

Pigeon n. 8. — 24 heures.

Beaucoup de bacilles. La phagocytose polynucléaire est très belle.

Pas de mononucléaires.

Pigeon n. 9. — 24 heures.

Beaucoup de bacilles. La phagocytose polynucléaire est très belle. Quelques grands leucocytes mononucléaires.

Pigeon n. 10. — Troisième jour. Leucocytose mononucléaire.

Quelques leucocytes mononucléaires englobent les bacilles.

Peu de leucocytes polynucléaires. Ça et là les bacilles libres.

Pigeon n. 11. Troisième jour.

On ne voit que des grands leucocytes mononucléaires englobant les bacilles.

Pigeon n. 12. — Quatrième jour.

La leucocytose mononucléaire est abondante, la leucocytose polynucléaire est faible. Les mononucléaires englobent des bacilles et des leucocytes polynucléaires.

Pigeon n° 13. — Quatrième jour.

Beaucoup de leucocytes mononucléaires, moins de polynucléaires. Les bacilles sont englobés par les mono-et les polynucléaires.

Pigeon n° 14. — Cinquième jour.

Phagocytose mononucléaire très prononcée. Leucocytose polynucléaire faible. Les noyaux des polynucléaires dégénèrent en se fragmentant en grains chromatiques.

Pigeon n° 15. — Cinquième jour.

Les leucocytes mononucléaires commencent à dégénérer. Les leucocytes polynucléaires diminuent de plus en plus.

Pigeon n° 16. — Sixième jour.

Quelques leucocytes mononucléaires et polynucléaires englobent des bacilles.

Pigeon n° 17. — Sixième jour.

La leucocytose mononucléaire est abondante. Peu des polynucléaires. Les bacilles sont englobés.

Pigeon n° 18. — Septième jour.

Beaucoup de leucocytes mononucléaires englobent des bacilles.

Peu de leucocytes polynucléaires.

Pigeon n° 19. — Septième jour.

Les mononucléaires leucocytes englobent les bacilles. Pas de polynucléaires.

Pigeon n° 20. — Huitième jour.

Beaucoup de leucocytes mononucléaires englobant des bacilles. Quelques mononucléaires dégénérés.

Pigeon n° 21. — Huitième jour.

Phagocytose mononucléaire très prononcée. Quelques leucocytes polynucléaires.

Pigeon n° 22. — Neuvième jour.

Phagocytose mononucléaire. Pas de polynucléaires.

Pigeon n° 23. — Neuvième jour.

Beaucoup de leucocytes mononucléaires englobant des bacilles.

Pigeon n° 24. — Dixième jour.

Plusieurs mononucléaires englobant des bacilles. Quelques polynucléaires. Bacilles libres.

Pigeon n° 25. — Dixième jour.

Leucocytes mononucléaires et polynucléaires.

Pigeon n° 26. — Onzième jour.

La phagocytose mononucléaire est très belle.

Pigeon n° 27. — Onzième jour.

Les leucocytes mononucléaires englobent des bacilles. Bacilles libres.

Pigeon n° 28. — Douzième jour.

Les leucocytes mononucléaires englobent des bacilles, les polynucléaires sont rares.

Pigeon n° 29. — Douzième jour.

Beaucoup de mononucléaires englobant des bacilles. Quelques polynucléaires.

Pigeon n° 30. — Treizième jour.

Surtout les mononucléaires. Peu de polynucléaires.

Pigeon n° 31. — Treizième jour.

La phagocytose mononucléaire est très belle, pas de polynucléaires, pas de bacilles libres.

Pigeon n° 32. — Treizième jour.

Leucocytose mononucléaire, quelques polynucléaires.

Pigeon n° 33. — Quatorzième jour.

Les leucocytes mononucléaires englobent des bacilles. Quelques polynucléaires.

Pigeon n° 34. — Quatorzième jour.

La phagocytose mononucléaire est très belle. Quelques polynucléaires englobent des bacilles.

Pigeon n° 35. — Quinzième jour.

Les leucocytes mononucléaires englobent des bacilles. Quelques mononucléaires sont dégénérés.

Pigeon n° 36. — Quinzième jour.

La phagocytose mononucléaire est très énergique. Quelques polynucléaires.

Pigeon n° 37. — Dix-huitième jour.

Les leucocytes mononucléaires englobent des bacilles. Beaucoup de bacilles libres.

Pigeon n° 38. — Dix-huitième jour.

Les mononucléaires englobent des bacilles. Bacilles libres.

Pigeon n° 39. — Vingt-quatrième jour.

Beaucoup de leucocytes mononucléaires. Quelques polynucléaires.

Pigeon n° 40. — Vingt-quatrième jour.

Phagocytose mononucléaire, quelques polynucléaires.

EXPÉRIENCE N° 8. — *Examen microscopique des coupes.*

Après avoir inoculé sous la peau de deux pigeons 1 cc. de la culture tuberculeuse aviaire nous examinons les coupes des tissus inoculés dont on fait l'ablation au bout de 24 et de 48 heures.

Pigeon n° 1. — Vingt-quatre heures après l'inoculation.

Les leucocytes polynucléaires englobent des bacilles.

Pigeon n° 2. — Quarante-huit heures.

Phagocytose polynucléaire et mononucléaire.

Résumé des expériences Nos 7 et 8.

Une demi-heure après l'inoculation, à l'examen microscopique de l'exsudat, on observe dans chaque préparation beaucoup de bacilles libres et quelques leucocytes polynucléaires, mais pas de phagocytose.

Au bout de deux heures, on constate beaucoup de bacilles libres et des leucocytes polynucléaires plus nombreux qu'au 1^{er} examen. Quelques leucocytes polynucléaires ont englobé des bacilles, mais la phagocytose est en général faible. On voit de temps en temps, quoique très rarement, les leucocytes mononucléaires à noyau pâle et protoplasma abondant, mais jamais ces leucocytes n'englobent de bacilles, pendant les premiers jours.

Même résultat, avec une leucocytose encore plus prononcée pour l'examen de l'exsudat prélevé au bout de cinq heures.

L'exsudat de 24 heures contient plusieurs leucocytes polynucléaires remplis de bacilles (Planche II, fig. I). Il y a ça et là quelques leucocytes mononucléaires, mais ils ne présentent pas de bacilles englobés.

Ces leucocytes mononucléaires deviennent plus abondants dans l'exsudat de 48 heures. Ils commencent à présenter des bacilles englobés. Il y a encore beaucoup de polynucléaires.

Le quatrième jour, le nombre de grands leucocytes

mononucléaires s'est encore accru. La phagocytose mononucléaire est aussi beaucoup plus prononcée. Les polynucléaires diminuent et leurs noyaux dégénèrent en se fragmentant en grains chromatiques. On remarque quelques mononucléaires englobant des leucocytes polynucléaires avec leurs bacilles.

Le cinquième jour, on ne voit presque que des leucocytes mononucléaires, avec les noyaux se fragmentant en grains chromatiques, englobant des bacilles dans leur protoplasme ou quelquefois dans le noyau (Planche II, fig. 2 a, b, c, d). Les leucocytes polynucléaires diminuent de plus en plus, et enfin ils disparaissent, tandis que les leucocytes mononucléaires persistent indéfiniment. Les bacilles libres diminuent de plus en plus, mais on observe toujours quelques bacilles libres, non englobés.

Les coupes des tissus inoculés, dont on fait l'ablation après des intervalles de temps croissants, permettent également de suivre les phases successives de la phagocytose et de contrôler les résultats fournis par l'étude de l'exsudat.

Sur les coupes du tissu prélevé vingt-quatre heures après l'inoculation, on distingue nettement les leucocytes polynucléaires englobant des bacilles réunis en amas épais, et remplissant le corps protoplasmatique, tandis que le noyau est entouré par la masse parasite (Planche II, fig. 3).

En résumé, la phagocytose sous-cutanée chez le pigeon est surtout polynucléaire pendant les deux premiers jours ; vers le troisième, les leucocytes po-

lynocléaires commencent à dégénérer, et vers le cinquième ils disparaissent.

Les leucocytes mononocléaires apparaissent vers le troisième jour et persistent indéfiniment.

RECHERCHES SUR LA LEUCOCYTOSE CHEZ LE PIGEON INOCULÉ AVEC LE BACILLE HUMAIN.

EXPÉRIENCE N° 9. — *Examen microscopique de l'exsudat.*

Nous avons inoculé avec 1 c. c. de cultura du bacille humain une série de vingt pigeons.

Pigeon n° 1. — Une demi-heure après l'inoculation.

On observe beaucoup de bacilles libres, beaucoup de leucocytes polynucléaires et de mononucléaires. La phagocytose est nulle, mais on remarque une tendance du côté des leucocytes mononucléaires à entourer les groupes de bacilles.

Pigeon n° 2. — Deux heures après l'inoculation.

Beaucoup de bacilles libres. Pas de leucocytes ni de phagocytose.

Pigeon n° 3. — Cinq heures.

Leucocytes poly-et mononucléaires, pas de phagocytose.

Pigeon n° 4. — Sept heures.

Leucocytose mono-et polynucléaire. Bacilles libres.

Pigeon n° 5. — Vingt-quatre heures.

Beaucoup de leucocytes polynucléaires. La phagocytose polynucléaire est très belle.

Les leucocytes mononucléaires se rangent autour de bacil-

les et les emprisonnent en formant de véritables cellules géantes.

Pigeon n° 6. — Quarante-huit heures.

Beaucoup de mononucléaires, peu de polynucléaires. Les bacilles libres sont très nombreux. Deux belles cellules géantes.

Pigeon n° 7. — Quatrième jour.

Plusieurs bacilles libres. Quelques leucocytes mononucléaires englobant des bacilles. Deux cellules géantes.

Pigeon n° 8. — Cinquième jour.

Leucocytes mononucléaires nombreux, moins de polynucléaires. Beaucoup de bacilles libres. La phagocytose est faible. Quelques belles cellules géantes.

Pigeon n° 9. — Sixième jour.

Quelques cellules géantes. Bacilles libres.

Pigeon n° 10. — Septième jour.

Leucocytes mononucléaires, pas de leucocytes polynucléaires. Pas de bacilles libres. Deux cellules géantes.

Pigeon n° 11. — Huitième jour.

Leucocytes mononucléaires, pas de polynucléaires. Peu de bacilles libres. Beaucoup de belles cellules géantes.

Pigeon n° 12. — Neuvième jour.

Leucocytose mononucléaire. Pas de polynucléaires. Très peu de bacilles libres. Deux belles cellules géantes.

Pigeon n° 13. — Dixième jour.

Quelques cellules géantes. Bacilles libres.

Pigeon n° 14. — Onzième jour.

Quelques cellules géantes sans bacilles. Une cellule géante avec un seul bacille.

Pigeon n° 15. — Douzième jour.

Leucocytes mononucléaires, pas de polynucléaires. Bacilles libres. La phagocytose est faible. Une cellule géante

Pigeon n° 16. — Quinzième jour.

De belles cellules géantes. Peu de bacilles libres.

Pigeon n° 17. — Seizième jour.

Quelques bacilles libres. Leucocytes mono-et polynucléaires. Une cellule géante.

Pigeon n° 18. — Dix-huitième jour.

Quelques cellules géantes avec des bacilles ou sans bacilles. Quelques bacilles libres.

Pigeon n° 19. — Dix-neuvième jour.

Leucocytose mononucléaire. Quelques cellules géantes.

Pigeon n° 20. — Vingtième jour.

Deux cellules géantes. Bacilles libres.

EXPÉRIENCE N° 10. — *Examen des coupes.*

Nous avons inoculé deux pigeons sous la peau avec 1 cc. de culture tuberculeuse humaine et nous avons examiné les coupes 24 et 48 heures après l'inoculation.

Pigeon n. 1. — 24 heures après l'inoculation.

On observe plusieurs leucocytes mononucléaires ; il n'y a pas de leucocytes polynucléaires. La phagocytose est presque nulle, mais on voit plusieurs cellules géantes.

Pigeon n. 2. — 48 heures.

Beaucoup de leucocytes mononucléaires et quelques polynucléaires. De belles cellules géantes.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES N^{os} 9 et 10.

Au bout d'une demi-heure, on constate une grande quantité de bacilles libres, beaucoup de leucocytes polynucléaires et de mononucléaires. La phagocytose est nulle, mais on remarque une tendance du côté des leucocytes mononucléaires à entourer les groupes des bacilles :

Au bout de deux, cinq et dix-huit heures, mêmes phénomènes. Après vingt-quatre heures, on trouve des bacilles libres, des leucocytes polynucléaires englobant des bacilles ; mais en outre, on constate un phénomène particulier : les leucocytes mononucléaires, qui déjà au bout d'une demi-heure commençaient à circonscrire des groupes de bacilles, s'entassaient bientôt en rangées circulaires autour de ces bacilles, qu'ils emprisonnent, formant comme une muraille épaisse dans laquelle les contours des cellules finissent par se confondre et devenir indistincts. Ce sont de véritables cellules géantes. On peut suivre l'évolution de ces cellules depuis les formes les plus simples jusqu'aux plus compliquées.

Il y a des cellules composées de trois, six leucocytes mononucléaires. Dans certaines cellules, ces leucocytes commencent à dégénérer, à se fragmenter en grains chromatiques, enfin dans quelques cellules ils ont perdu leurs contours et sont devenus indistincts (Planche

II, fig. 4 a, b, c, d). Les leucocytes polynucléaires ne prennent pas part à la formation de ces cellules géantes.

Les jours suivants, on rencontre de temps en temps des polynucléaires et des mononucléaires englobant des bacilles, mais en général la phagocytose est faible du côté des leucocytes isolés ; au contraire, la formation des cellules géantes est de plus en plus prononcée.

Le nombre de bacilles libres, très abondant dans les premières heures de réaction, devient faible ensuite : presque tous les bacilles sont inclus à l'intérieur des cellules géantes, mais cependant on en trouve toujours ça et là des bacilles libres.

Cette formation des cellules géantes s'observe aussi et mieux encore sur les coupes des tissus inoculés. La rapidité avec laquelle elle se fait est vraiment remarquable. Au bout de vingt-quatre heures, une de nos coupes du tissu sous-cutané au niveau de l'inoculation présentait déjà cinq ou six de ces cellules géantes, à noyaux périphériques entourant les amas de bacilles infiltrés dans la portion centrale dégénérée de la cellule (Planche. II fig. 5).

Ces expériences montrent combien la réaction phagocytaire est différente chez le pigeon, suivant qu'on l'inocule avec le bacille aviaire ou avec le bacille humain. Après l'inoculation avec le bacille aviaire, la phagocytose est très active et l'on peut y distinguer trois stades : elle est d'abord polynucléaire, puis mixte et enfin mononucléaire. Après l'inoculation avec le bacille humain, dès le début apparaissent à la fois des leucocytes polynucléaires, et mononucléaires, c'est une leucocytose mixte initiale. Quant à la

gocytose elle n'est pas marquée, si l'on considère les leucocytes isolés.

On voit bien quelques leucocytes polynucléaires et plus tard des mononucléaires englobant des bacilles, mais en somme le fait est rare. Au contraire, il y a ici comme une action collective des leucocytes qui est très manifeste. En effet, dès les premières heures, les leucocytes mononucléaires tendent à se ranger en cercle autour des bacilles; au bout de vingt-quatre heures, les amas circulaires sont manifestes, la fusion des cellules est assez complète pour créer de véritables cellules géantes dont le nombre augmente de plus en plus.

Nous ignorons actuellement sur quoi repose la différence de virulence des bacilles humain et aviaire à l'égard de certaines espèces animales. Les faits que nous avons étudiés nous paraissent être une contribution à l'étude de cette question. Ils nous montrent que, dès son introduction dans l'organisme du pigeon, le bacille révèle déjà son origine aviaire ou humaine par la réaction cellulaire qu'il provoque. Si c'est le bacille aviaire, la phagocytose est impuissante à arrêter le développement de la maladie, soit que les cellules ne puissent digérer les bacilles englobés qui conservent leur vitalité, soit qu'il y ait trop de bacilles non englobés. Si c'est le bacille humain, il est aussitôt bloqué et rendu inoffensif par les nombreux leucocytes dont l'entassement forme la cellule géante, qui est considérée comme un moyen phagocytaire beaucoup plus puissant que les leucocytes isolés.

CONCLUSIONS

I

1° La réaction leucocytaire chez le cobaye est différente, suivant qu'on pratique l'inoculation sous-cutanée de la culture tuberculeuse humaine au cobaye sain ou tuberculisé.

2° Si l'on inocule la culture tuberculeuse au cobaye sain, la leucocytose est polynucléaire dans les deux premiers jours et mononucléaire à partir du troisième jour. La phagocytose ne devient pas manifeste et énergique qu'au bout de 24 heures.

3° Si l'on inocule la culture tuberculeuse au cobaye tuberculisé, la leucocyte est mixte : polynucléaire et mononucléaire d'emblée ; il n'y a pas de stades distincts. La phagocytose est beaucoup plus énergique et rapide : les bacilles sont englobés par les polynucléaires et les mononucléaires dès les premières heures après l'inoculation.

4° Ces expériences sont une contribution à l'étude du « phénomène de Koch ». Si l'on inocule la culture tuberculeuse vivante ou morte au cobaye tuberculeux, les cellules ne se nécrosent pas, comme pensait Koch, mais au contraire étant habituées à la lutte contre les bacilles tuberculeux, elles réagissent plus rapidement

et plus énergiquement que les cellules chez le cobaye sain.

II

5° La réaction leucocytaire chez le pigeon est différente suivant qu'on pratique l'inoculation sous-cutanée de la culture tuberculeuse aviaire ou humaine.

6° Si l'on inocule le bacille aviaire, la leucocytose est forte, les bacilles sont englobés dans les deux premiers jours par les leucocytes polynucléaires, à partir du troisième jour par les mononucléaires.

7° Si l'on inocule le bacille humain, la phagocytose du côté des leucocytes isolés est faible, mais dès le deuxième jour on constate la formation des cellules géantes, qui englobent de grandes quantités de bacilles.

8° Ces faits nous paraissent être une contribution à l'étude de l'immunité naturelle des oiseaux à l'égard du bacille humain.

Ils nous montrent que dès son introduction dans l'organisme du pigeon, le bacille révèle déjà son origine aviaire ou humaine par la réaction cellulaire qu'il provoque. Si c'est le bacille aviaire, la phagocytose est impuissante à arrêter le développement de la maladie.

Si c'est le bacille humain, il est aussitôt bloqué et rendu inoffensif par les nombreux leucocytes dont l'entassement forme la cellule géante, qui est considérée comme un moyen phagocytaire beaucoup plus puissant que les leucocytes isolés.

BIBLIOGRAPHIE

1. KOCH. — Mittheilungen, etc., 1884.
2. BAUMGARTEN. — Experimentelle und. pathologisch-anatomische Untersuchungen über Tuberkulose. Zeitschrift für Klinische Medicin., t. IX, X, 1885.
3. METCHNIKOFF. — Über die phagocytaere Rolle der Tuberkelriesenzelle, Virchow's. Archiv., 1888, t. CXIII, p. 63.
4. KOSTENITCH et WOLKOW. — Recherches sur le développement du tubercule expérimental. Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, 1892, p. 741.
5. BORREL. — Tuberculose pulmonaire expérimentale. Annales de l'Institut Pasteur, 1898, n° 8.
— Tuberculose expérimentale du rein. Annales de l'Institut Pasteur, 1894, n° 2.
6. BRODEN. — Recherches sur l'histogénèse du tubercule. Archives de méd. exp. et d'anat. path., 1899, n° 1.
7. KOCH. — Fortsetzung der Mittheilungen ueber ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche Medicinische Wochenschrift, 1891, 13 janvier, p. 101.

8. STRAUSS. — La tuberculose et son bacille, 1895, p. 786.
9. CZAPLEWSKI et ROLOFF. — Ueber den Heilwerth des Tuberkulins nach Experimenten an tuberkulös inficirten Kaninchen und Meerschweinchen (Arbeiten a. d. pathol. anatom. Institut zu Tübingen, 1894, Bd. 2, p. 1).
10. METCHNIKOFF. — La tuberculine. Revue critique. Annales de l'Institut Pasteur, 1891, n° 3.
-

Vu le Doyen
BROUARDEL

Vu le Président de thèse
GRANCHER

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
GRÉARD

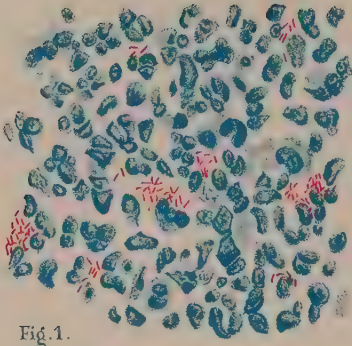


Fig. 1.

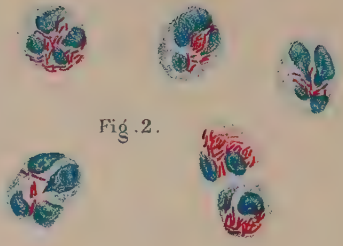


Fig. 2.

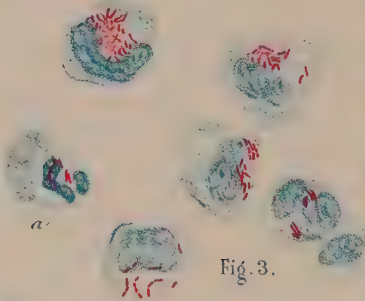


Fig. 3.

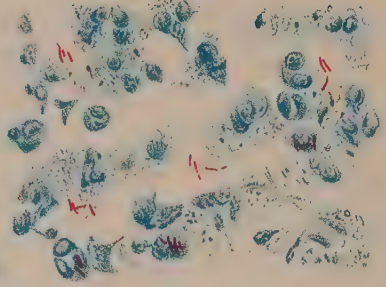


Fig. 4.

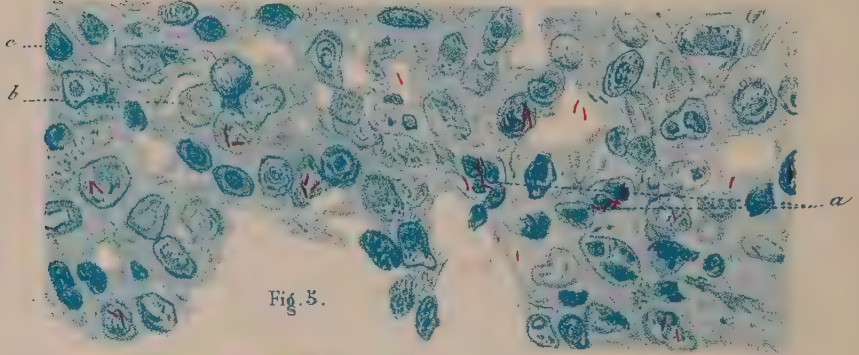


Fig. 5.

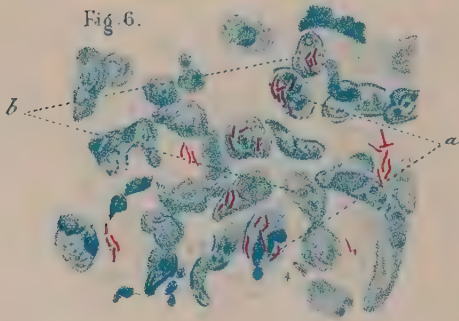


Fig. 6.

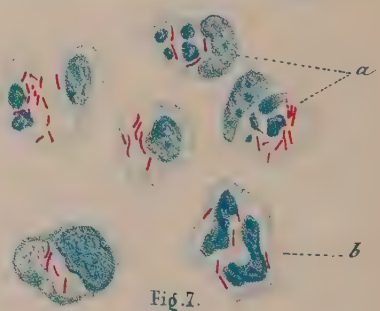


Fig. 7.

EXPLICATION DE LA PLANCHE I

Fig. 1. — Leucocytose au bout de 2 heures chez le cobaye inoculé sous la peau avec le bacille humain (coupe).

Fig. 2. — Phagocytose polynucléaire au bout de 24 heures chez le cobaye inoculé sous la peau avec la culture tuberculeuse humaine (frottis).

Fig. 3. — Phagocytose mononucléaire au bout de 4 jours chez le cobaye inoculé avec le bacille humain. Leucocyte mononucléaire englobant un polynucléaire (a) (frottis).

Fig. 4. — Dégénérescence des leucocytes chez les cobayes inoculés depuis 24 jours (frottis).

Fig. 5. — Coupe du ganglion tuberculeux.

Leucocytes polynucléaires englobant des bacilles (a) (frottis).

Leucocytes mononucléaires englobant des bacilles (b).

Lymphocyte (c).

Fig. 6. — Phagocytose polynucléaire et mononucléaire au bout de 2 heures chez le cobaye tuberculisé

réinoculé sous la peau avec la nouvelle dose de culture tuberculeuse.

Leucocytes polynucléaires (*a*).

Leucocytes mononucléaires (*b*) (coupe).

Fig. 7. — Phagocytose mononucléaire au bout de 24 heures chez le cobaye tuberculisé inoculé avec la nouvelle dose de culture tuberculeuse.

Les mononucléaires englobant des polynucléaires avec leurs bacilles (*a*) (frottis).

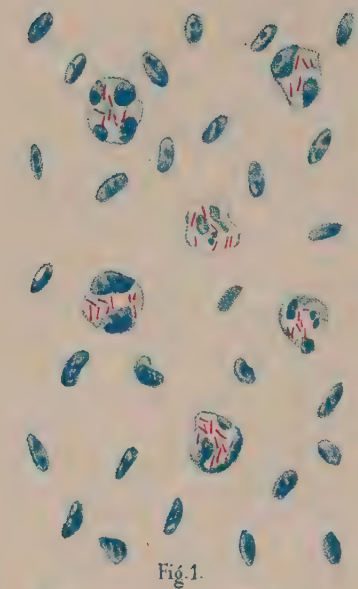


Fig. 1.

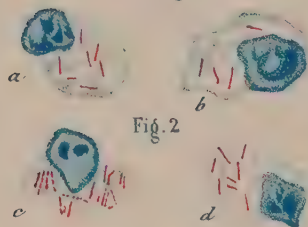


Fig. 2.

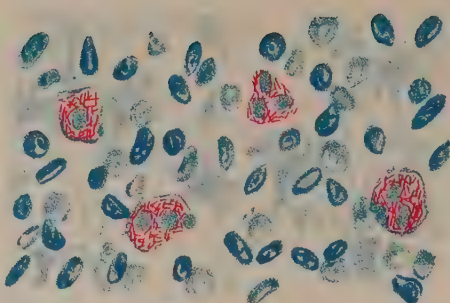


Fig. 3.

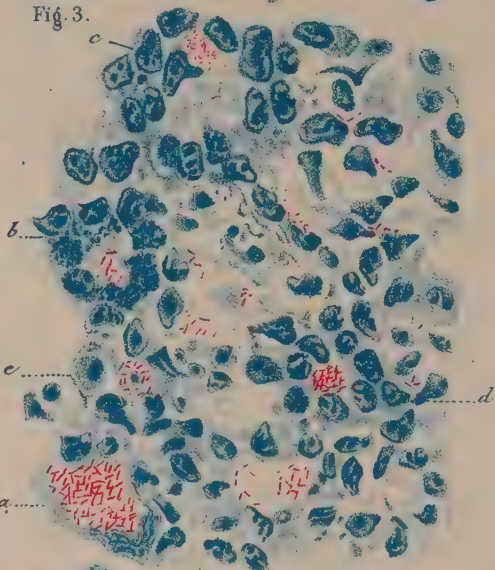


Fig. 3.

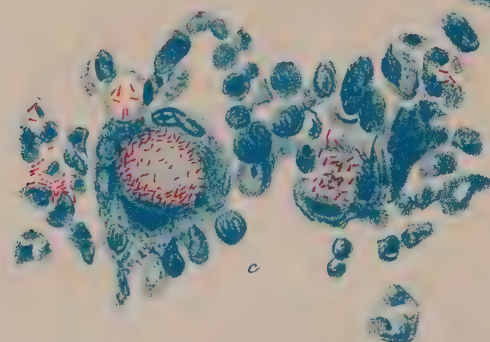
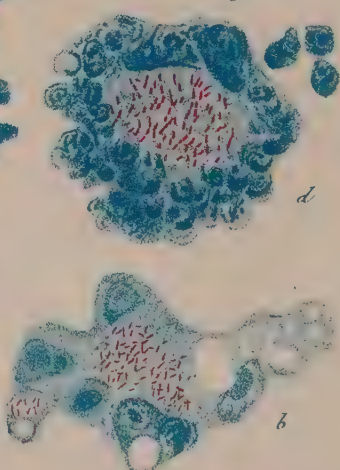
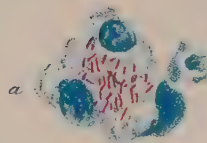


Fig. 4.



EXPLICATION DE LA PLANCHE II

Fig. 1. — Phagocytose polynucléaire au bout de 24 heures chez le pigeon inoculé sous la peau avec le bacille aviaire (frottis).

Fig. 2. — Phagocytose mononucléaire au bout de 5 jours chez le pigeon inoculé avec le bacille aviaire (frottis).

Fig. 3. — Phagocytose polynucléaire au bout de 24 heures chez le pigeon inoculé avec le bacille aviaire (coupe).

Fig. 4. — Une série des cellules géantes a, b, c, de au bout de 24 heures chez le pigeon inoculé avec le bacille humain (frottis).

Fig. 5. — Plusieurs cellules géantes au bout de 24 heures chez le pigeon inoculé avec le bacille humain, (coupe).

